

## Les nouveaux Antiagrégants plaquettaires : utilisation chez les patients insuffisants rénaux

**Généralités :** Les patients insuffisants rénaux chroniques sont à haut risque cardio-vasculaire (CV). L'insuffisance rénale chronique (IRC) est associée à un risque plus élevé de mortalité CV après angioplastie percutanée des syndromes coronaires aigus (SCA) par rapport aux patients normo-rénaux [1]. Bien que l'association du clopidogrel et de l'aspirine soit le traitement de référence du SCA, plusieurs études rapportent une grande réactivité plaquettaire chez les patients IRC malgré le traitement par clopidogrel. Ceci souligne la nécessité d'un recours aux nouveaux antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs du récepteur P2Y<sub>12</sub>, pour lesquels un effet plus puissant, plus prompt et plus prédictible est attendu.

**Le Clopidogrel** est une prodrogue, rapidement transformée par le foie (CYP450) en dérivés inactifs et en un métabolite actif (minoritaire). Le métabolite actif se fixe rapidement et irréversiblement aux récepteurs plaquettaires. Malgré l'absence de différence significative des paramètres pharmacocinétiques du clopidogrel chez le patient IRC, plusieurs études rapportent une moindre efficacité chez ces patients [2,3]. Cette différence de réponse serait liée au fait que les patients IRC présentent spontanément des troubles de l'hémostase, associés à une augmentation du risque thrombotique et/ou de saignement [4]. Ainsi, deux études suggèrent la nécessité d'augmenter la dose de clopidogrel chez le patient IRC à 150 mg par jour [5,6]. Néanmoins, aucune différence d'efficacité n'a été constatée dans une étude proposant le clopidogrel à la dose de 150 mg/jour [4]. Par ailleurs, dans plusieurs études, une corrélation entre une résistance au clopidogrel et la créatininémie a été mise en évidence [2,7,8]. Alexopoulos D *et al.* déconseillent ainsi l'utilisation du clopidogrel chez les patients hémodialysés (HD) du fait d'une hyperréactivité plaquettaire expliquée notamment par augmentation du turn-over plaquettaire, une faible biodisponibilité du clopidogrel, une altération du métabolisme du clopidogrel du fait de l'insuffisance rénale, une anémie... chez ces patients [3,8].

**Le Prasugrel** est rapidement absorbé et entièrement métabolisé après son administration au niveau intestinal puis hépatique en un composé actif, le R-138727. Comme le clopidogrel, sa fixation aux récepteurs plaquettaires est irréversible. Chez les patients IRC, les

paramètres pharmacocinétiques du prasugrel sont comparables à ceux retrouvés chez les patients normo-rénaux. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du prasugrel chez les patients IRC. Néanmoins, dans une étude, l'exposition systémique du R-138727 était significativement plus basse chez les sujets ayant une IRC terminale, probablement du fait d'un ralentissement du métabolisme hépatique lié à l'insuffisance rénale [9].

Toutefois, aucun impact sur l'efficacité n'a été rapporté [10]. Une étude a comparé l'efficacité du prasugrel à la dose de 10 mg/jour versus clopidogrel 150 mg/jour chez des patients HD présentant une hyperréactivité plaquettaire post clopidogrel [11]. Les résultats montrent une supériorité du prasugrel en termes d'efficacité. Néanmoins, une résistance au traitement a été mise en évidence chez 19% des patients. Cette résistance a été par ailleurs retrouvée dans d'autres études [12,13], mais sa prévalence est moindre chez les patients non IRC (<12%) [14]. En termes de tolérance, cette étude rapporte l'absence de saignements chez l'ensemble des patients, traités par clopidogrel ou prasugrel. En revanche, dans l'étude TRITON-TIMI 38 [15], l'IRC constituait un facteur de risque indépendant de saignements, toutes causes confondues.

**Le Ticagrélor** est un inhibiteur non thienopyridinique, métabolisé au niveau hépatique (CYP450 3A4). Contrairement au clopidogrel et au prasugrel, il ne nécessite pas d'activation métabolique, son métabolite étant d'activité équivalente à celle de la molécule mère. De plus, sa fixation aux récepteurs plaquettaires est réversible. Dans une étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie [16], malgré une C<sub>max</sub> et une AUC du ticagrélor 20% inférieures chez les patients IRC, une efficacité équivalente à celle du patient normo-rénal a été rapportée chez les patients IRC. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du ticagrélor chez les patients IRC. Il existe par ailleurs un cas rapportant l'utilisation de ticagrélor chez une patiente de 83 ans HD, présentant une hyperréactivité plaquettaire au clopidogrel et au prasugrel [14]. A ce jour, aucun cas de résistance n'a été rapporté avec le ticagrélor.

Paris, le 28 septembre 2012

Dr Sarah Zimmer-Rapuch

### Caractéristiques des inhibiteurs du P2Y<sub>12</sub>

Antiagrégant plaquettaire	Liaison aux récepteurs plaquettaires	Activation par métabolisme	Résistance	Dose de charge/entretien	Dialysance en HD
Clopidogrel (Plavix®)	Irréversible	Oui	Oui	300-600 mg 75 mg/jour	ND
Prasugrel (Effient®)	Irréversible	Oui	Oui	60 mg 10 mg/jour	ND
Ticagrélor (Brilique®)	réversible	non	non	180 mg 90 mg x 2/jour	ND

Références : [1] Best PJ *et al.* Am Heart J 2008; [2] Park SH *et al.* Am J Cardiol 2009; [3] Angiolillo DJ *et al.* J Am Coll Cardiol 2010; [4] Woo JS *et al.* Am Heart J 2011; [5] von Beckerath N *et al.* Eur Heart J 2007; [6] Price MJ *et al.* JAMA 2011 ; [7] Htun P *et al.* J Am Soc Nephrol. 2011 ; [8] Alexopoulos D *et al.* Am J Kidney Dis 2012 ; [9] Small DS *et al.* J Clin Pharm Ther 2009; [10] Freeman MK. Consult Pharm 2010; [11] Alexopoulos D *et al.* J Thromb Haemost. 2011; [12] Bonello L *et al.* J Am Coll Cardiol 2011; [13] Alexopoulos D. Platelets 2011; [14] Xanthopoulos I *et al.* Platelets. 2012 [15] Wiviott SD *et al.* N Engl J Med 2007; [16] Butler K *et al.* J Clin Pharmacol 2012.



L'équipe du Service ICAR  
S. Amet  
N. Janus  
E. Bruce  
L. Rouillon  
S. Zimmer-Rapuch

Responsable du Service ICAR  
V. Launay-Vacher, Paris

Comité Scientifique  
G. Deray, Paris  
Y. Berland & P. Brunet, Marseille  
M. Laville & J-P. Fauvel, Lyon



www.sitegpr.com

ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail [icar\\_nephro@psl.aphp.fr](mailto:icar_nephro@psl.aphp.fr).

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Roche. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Roche n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.